

Érvényesség: Érvénytelen díjizetés hiányában miatt

5-(3)

É5279

(3)

Bejelentés ügyszáma: P8202797
Közzétételi szám: 31706
Lajstromszám: 19147
NSZO: C07D-249/14; A61K-031/41

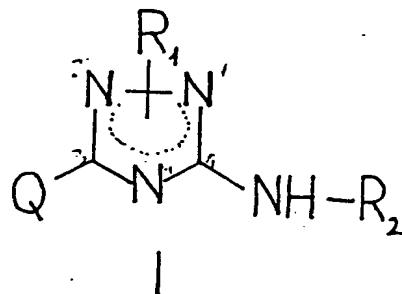
Bejelentés napja: 19820901
Közzététel napja: 19840528
Megadás meghirdetés 19870227

Magyar cím:
Eljárás új, acil zett 1,2,4-triazol-származékok előállítására

Angol cím:
PROCESS FOR PRODUCING NEW ACYLIIZED 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES

Bejelentő:
Gyógyszerkutató Intézet, Budapest, HU

Feltaláló:
dr. Horváth István, Budapest, HU
dr. Láng Tibor, Budapest, HU
dr. Pongó László, Budapest, HU
dr. Reiter József, Budapest, HU
dr. Somorai Tamás, Budapest, HU
dr. Szilágyi Géza, Budapest, HU
dr. Toldy Lajos, Budapest, HU



Kivonat:

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, új, a vírusok szaporodását gátló, acilezett 1,2,4-triazol-származékok és gyógyászatilag alkalmazható sóik előállítására, mely képletben

R1 és R2 egyike hidrogénatom, másika -COR3 általános képletű csoport, ahol R3 jelentése adott esetben 1-2 halogénotommal, 1-3 rövidszénláncú alkoxicsoporttal, egy rövidszénláncú alkil-, alkil-tio- vagy alkanoiloxi-csoporttal, egy hidroxil-, nitro-, azido- vagy trifluormetilcsoporttal vagy egy ortohelyzetű -COR5 általános képletű csoporttal - melyben R5 jelentése hidroxil-, amino-, rövidszénláncú alkiloxi- vagy alkilamino-csoport - helyettesített fenil-csoport, mivellett ha R1 -COR3 általános képletű csoport, akkor az 1-helyzetű,

Q jelentése -SR4 csoport, ahol

R4 jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy adott esetben a fenilgyűrűn nitro-csoporttal helyettesített rövidszénláncú fenilalkil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy

amennyiben R2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése metiltio-csoport, R1 jelentése csak 1-(4-metoxi-benzoil)-csoporttól eltérő lehet, továbbá

amennyiben R2 jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti, R1 jelentése csak hidroxil- vagy olyan -COR5 általános képletű csoporttal helyettesített benzoilcsoporttól eltérő lehet, melyben R5 jelentése hidroxil-, amino- vagy rövidszénláncú alkilamino-csoport, továbbá ha R1 jelentése hidrogénatom, R2 csak alkanoiloxibenzoil-csoporttól eltérő lehet.

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMA LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(21) (2797/82)

(22) A bejelentés napja: 82. 09. 01.

Módosítási elsőbbsége: 85. 01. 21.

(41) (42) Közzététel napja: 84. 05. 28.

(45) A leírás megjelent: 88. 12. 20.

(11)

(13)

191 475 B

Nemzetközi
osztályjelzet:

(51) Int. Cl.₄:
C 07 D 249/14;
A 61 K 31/41

Feltaláló(k): (72)

dr. Horváth István, orvos, 30 %, dr. Láng Tibor, vegyésmérnök, 10 %, dr. Pongó László, vegyésmérnök, 11 %, dr. Reiter József, vegyész, 19 %, dr. Somorai Tamás, 10 %, dr. Szilágyi Géza, 10 %, dr. Toldy Lajos, 10 %, vegyészek, Budapest

Szabadalmas: (73)

Gyógyszerkutató Intézet, Közös Vállalat, Budapest

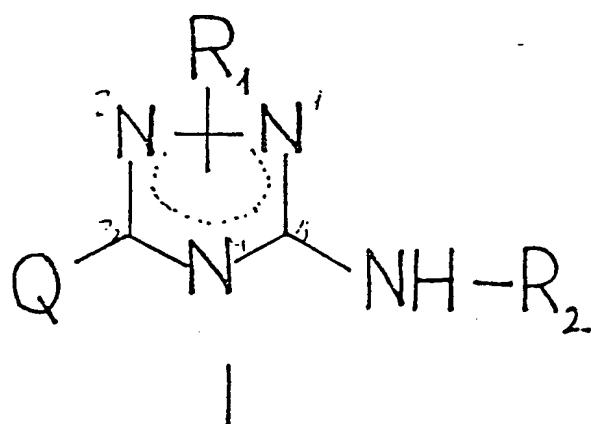
(54) ELJÁRÁS ÚJ, ACILEZETT 1,2,4-TRIAZOL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új, a vírusok szaporodását gátló, acilezett 1,2,4 - triazol - származékok és gyógyászatilag alkalmazható sóik előállítására, mely képletben

R₁ és R₂ egyike hidrogénatom, másik —COR₃ általános képletű csoport, ahol R₃ jelentése adott esetben 1-2 halogénatommal, 1-3 rövidszénláncú alkoxicsoporttal, egy rövidszénláncú alkil-, alkilitio- vagy alkanoiloxi-csoporttal, egy hidroxil-, nitro-, azido- vagy trifluormetilcsoporttal vagy egy orthohelyzetű —COR₃ általános képletű csoporttal – melyben R₃ jelentése hidroxil-, amino-, rövidszénláncú alkiloxi- vagy alkilamino-csoport – helyettesített fenil-csoport, mivellett ha R₁ —COR₃ általános képletű csoport, akkor az I - helyzetű,

Q jelentése —SR₄ csoport, ahol R₄ jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy adott esetben a fenilgyűrűn nitro-csoporttal helyettesített rövidszénláncú fenilalkil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy amennyiben R₂ jelentése hidrogénatom és Q jelentése metiltio-csoport, R₁ jelentése csak 1 - (4 - metoxi - benzoil) - csoporttól eltérő lehet, továbbá



amennyiben R₂ jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti, R₁ jelentése csak hidroxil- vagy olyan —COR₃ általános képletű csoporttal helyettesített benzoil-csoporttól eltérő lehet, melyben R₃ jelentése hidroxil-, amino- vagy rövidszénláncú alkilamino-csoport, továbbá ha R₁ jelentése hidrogénatom, R₂ csak alkanoiloxibenzoil-csoporttól eltérő lehet.

A találmány az I általános képletű, acilezett 1,2,4 - triazol - származékok és gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására vonatkozik, mely képletben

R_1 és R_2 egyike hidrogénatom, másika —COR₃ általános képletű csoport, ahol R₃ jelentése adott esetben 1-2 halogénatommal, 1-3 rövidszénláncú alkoxicsoporttal, egy rövidszénláncú alkil-, alkil-tio- vagy alkanoiloxi-csoporttal, egy hidroxil-, nitro-, azido- vagy trifluormetil-csoporttal vagy egy ortohelyzetű —COR₃ általános képletű csoporttal, melyben R₃ jelentése hidroxil-, amino-, rövidszénláncú alkiloxi- vagy alkilamino-csoport, helyettesített fenil-csoport, míg mellett ha R₁ —COR₃ általános képletű csoport, akkor az 1-helyzetű.

Q jelentése —SR₄ csoport, ahol

R₄ jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport vagy adott esetben a fenilgyűrűn nitro-csoporttal helyettesített rövidszénláncú fenilalkil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy amennyiben R₂ jelentése hidrogénatom és Q jelentése metiltio-csoport, R₁ jelentése csak 1 - (4 - metoxi - benzoil) - csoporttól eltérő lehet, továbbá amennyiben R₂ jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti, R₁ jelentése csak hidroxil- vagy olyan —COR₃ általános képletű csoporttal helyettesített benzoil-csoporttól eltérő lehet, melyben R₃ jelentése hidroxil-, amino- vagy rövidszénláncú alkilamino-csoport, továbbá ha R₁ jelentése hidrogénatom, R₂ csak alkanoilbenzoil-csoporttól eltérő lehet.

A találmány fejéből az I általános képletű vegyületek összes lehetsége tautomer formáját, valamint ezek keverékét is.

Az I általános képleteknek megfelelő vegyületek közül az irodalom az igényelt oltalmi kör alá nem tartozó azon vegyületet ismerteti, ahol R₁ jelentése 1-(4 - metoxi-benzoil)-csoport, R₂ jelentése hidrogénatom és Q jelentése metiltiocsoport (113 362 sz. NDK-beli szabadalmi leírás), hatástani vizsgálatról azonban nem számolnak be.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás az I általános képletű új, acilezett 1,2,4 - triazol - származékok és gyógyászatilag alkalmazható sóik előállítására — ahol R₁, R₂ és Q jelentése a fenti — amely abban áll, hogy

a) azon I általános képletű vegyületek előállítása esetén — ahol R₁ jelentése —COR₃ általános képletű csoport, melyben R₃ jelentése a fenti, R₂ jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti — valamely II általános képietű vegyületet — ahol Q jelentése a fenti — közömbös oldószerrel készített oldatában egy szerves savmegkötőszer jelenlétében vagy magában a szerves savmegkötőszer oldatában szabahőfek alatti hőmérőskleten valamely III általános vegyülettel — ahol R₃ jelentése a fenti és X jelentése halogénatom — reagáltunk, majd kívánt esetben azon I általános képletű vegyületek előállítása céljából — ahol R₁ jelentése hidrogénatom, R₂ jelentése —COR₃ általános képletű csoport, melyben R₃ hidroxil - fenil - csoportot jelent vagy jelentése a fenti — kivéve az alkanoiloxi-fenil csoportot —, és Q jelentése a fenti — valamely előállított I általános képletű vegyületet ömlesztéssel vagy közömbös oldószerben való melegítés-

sel termikusan — hdezünk, miközben az R₁ alkanoiloxifenil - csoport hidroxifenil - csoporttal alakul vagy

b) azon I általános képletű vegyületek előállítása esetén — ahol R₁ jelentése hidrogénatom, Q jelentése a fenti és R₂ jelentése egy ortohelyzetű —COR₃ általános képletű csoporttal helyettesített benzoil-csoport, melyben R₃ jelentése a fenti — valamely IV általános képletű vegyület — ahol Q jelentése a fenti — imidgyűrűjét 0 és 40 °C közötti hőmérőskleten egy R₃ csoportot tartalmazó bázikus reagens jelenlétében felnyitjuk, és kívánt esetben egy a) vagy b) eljárással kapott termékből gyógyászatilag alkalmazható savval savaddíciós sót képzünk.

15 A találmány szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületek kiindulási anyagait képező II általános képletű vegyületek, ahol Q jelentése a fenti, az irodalomból többnyire ismertek vagy ismert módszerekkel előállíthatók [lásd pl. Chem. Ber. 54. 2089 (1921); Arch. Pharm. 308, 189 (1925); J. Chem. Soc. 1961, 5137].

20 A III általános képletű vegyületek ismert savkloridok. A IV általános képletű vegyületek az ismert II általános képletű vegyületekből — ahol Q jelentése a fenti — ftálsavanhidriddel, egyszerű összeömlésessel szintetizálhatók.

25 A találmány szerinti a) eljárás-változat egy előnyös foganatosítási módja szerint 1 mól II általános képletű vegyület — ahol Q jelentése a fenti — valamely szerves aprotikus oldószerrel készített oldatához 1-1,8 mól szerves bázis, előnyösen piridin, triethylamin vagy γ-pikolin jelenlétében — 50 °C és +20 °C, előnyösen —30 °C és +5 °C közötti hőmérőskleten 1-1,8 mól, előnyösen 1-1,2 mól III általános képletű vegyületet — ahol R₃ jelentése a fenti, X jelentése halogénatom — adagolunk, majd a reakció lejátszódása után a keletkező I általános képletű vegyületet — ahol R₁ jelentése —COR₃ csoport, ahol R₃ jelentése a fenti, R₂ jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti — önmagában ismert módon kinyerjük.

30 35 40 45 50 55 60 65 A találmány szerinti a) eljárás-változat egy másik előnyös kivitelezési módja szerint a reakciónál oldószerként magát a szerves bázist, előnyösen piridint alkalmazzuk, melyből a kiindulási II általános képletű vegyületre 1-15, előnyösen 5-10 súlyrészét használunk.

A találmány szerinti a) eljárás-változat további előnyös foganatosítási módja szerint valamely, a fenti módon előállított, olyan I általános képletű vegyületet, ahol R₁ és Q jelentése a fenti és R₂ jelentése hidrogénatom, az olvadáspontja és 250 °C között, előnyösen 10-20 °C-kal az olvadáspontja fölött 10-300 percen át, előnyösen 10-60 percen át, ömlesztünk vagy valamely, a reakció szempontjából közömbös oldószerben, előnyösen etanolban, propanoiban, butanolban, dimetilformamidban, klörbenzolban vagy dikloroformban, 30-300 percig, előnyösen 30-90 percig, forralunk, majd a kapott I általános képletű vegyületet — ahol R₁ jelentése hidrogénatom, R₂ és Q jelentése a fenti — önmagában ismert módon izoláljuk.

A találmány szerinti b) eljárás-változat egy előnyös foganatosítási módja szerint valamely IV általános képletű vegyületet — ahol Q jelentése a fenti — egy alkálisém-hidroxid, előnyösen nátrium- vagy kálium-

hidroxid 1–50 %-os oldatához, majd oldódás után a termékként keletkező I általános képletű vegyületet, ahol R₁ jelentése hidrogénatom, Q jelentése a fenti, és R₂ jelentése 2-karboxi-benzoil-csoport – savanyítás után önmagában ismert módon izoláljuk.

A találmány szerinti b) eljárásváltozat egy másik előnyös foganatosítási módja szerint, valamely IV általános képletű vegyülethez – ahol Q jelentése a fenti – valamely rövidszénláncú alkohol alkálisém-sóját (célszerűen nátriummetilátot vagy nátriumetilátot) adjuk, 0–40 °C-on, előnyösen 5–20 °C-on, majd oldódás után a termékként keletkező I általános képletű vegyületet – ahol R₁ jelentése hidrogénatom, Q jelentése a fenti és R₂ jelentése 2-karbalkoxi-benzoil-csoport – semlegesítés után önmagában ismert módon izoláljuk.

A találmány szerinti b) eljárásváltozat egy további előnyös foganatosítási módja szerint, valamely IV általános képletű vegyülethez – ahol Q jelentése a fenti – valamely rövid-szénláncú alkil-amin, előnyösen metilamin vagy ammónia alkoholos vagy vizes oldatát adjuk 10–30 °C-on, majd a termékként keletkező I általános képletű vegyületet – ahol R₁ jelentése hidrogénatom, Q jelentése a fenti és R₂ jelentése 2-helyettesített vagy helyettesítetlen karbamoil-benzoil-csoport – önmagában ismert módon izoláljuk.

Az a) vagy b) eljárással kapott I általános képletű vegyületből kivánt esetben éterben vagy rövidszénláncú alkoholban gyógyászatilag felhasználható szerves vagy szervetlen savval savaddíciós sót képezhetünk, mely hűtésre kíválik az oldatból.

Vizsgálataink során azt találtuk, hogy a találmány szerinti eljárással előállított új I általános képletű vegyületek értékes gyógyászati, nevezetesen víruszaporodási gátló (antivirális) hatékonysággal rendelkeznek, ugyanakkor toxicitásuk csekély. Például a 3-metiltio-5-(2-metil-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol patkányon per os mért LD₅₀ értéke 3200 mg/kg. A találmány szerinti vegyületek antivirális hatékonyságát az alábbi vegyületek példáján szemléltetjük:

- 3 - metiltio - 5 - (2 - bróm - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (32. példa)
- 3 - metiltio - 5 - (2 - nitro - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (40. példa)
- 3 - metiltio - 5 - (2 - metil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (42. példa)
- 3 - metiltio - 5 - (2 - klór - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (46. példa)
- 3 - metiltio - 5 - (2 - metiltio - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (47. példa)
- 3 - etiltio - 5 - (2 - metil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol (48. példa)

A vegyületek víruszaporodási gátló (antivirális) hatásának vizsgálata két lépésben történt. Először felvettük a vegyületek sejtotoxicitásának dózis-hatás-görbét, majd a 0 %-os toxikus mennyiséget tartalmazó sejttenyészetekben meghatároztuk a víruszaporodás-gátlás mértékét.

1. A vegyületek sejtotoxicitását HeLa és RK-13 sejt-kultúrában határoztuk meg a sejtekben lévő sehérje

mennyiségi értéke alapján [Horváth, S.: Cytotoxicity of drugs and some chemical agents to cell cultures, Toxicology, 16, 59 (1980)]. A dózis-hatás-görbe adataiból meghatároztuk a vegyületek 50 %-os cytotoxikus koncentrációját (CT₅₀), azt a koncentrációt, melyben a sejtek szaporodását 50 %-ban gátolják.

Ugyancsak meghatározható a dózis-hatás-görbe adataiból az a legmagasabb koncentráció, amelyben a vegyületek – a kontroll kultúrához viszonyítva – egyáltalán nem gátolják a sejtek szaporodását (0 %-os cytotoxikus koncentráció, CT₀). Az egyszerűség kedvéért a táblázatban ezen értékek logaritmusát adjuk meg (például log CT₀ = 1 10 µg/ml koncentrációt jelent). Az I. táblázatban – két sejtkultúrán mérve – megadjuk a fenti vegyületek cytotoxicitását.

I. táblázat

20	Példa szám	Cytotoxicitás (log µg/ml)			
		HeLa		RK-13	
		CT ₅₀	CT ₀	CT ₅₀	CT ₀
25	32	2,1	1,6	1,9	1,4
	40	1,6	1,0	1,8	1,2
	42	2,0	1,6	1,9	1,1
	46	1,7	0,9	1,9	1,2
	47	1,9	1,3	1,7	1,2
30	48	1,7	0,9		

2. Virusszaporodás-gátlás vizsgálata: Egy vegyület akkor tekinthető antivirális hatékonyságúnak, ha már a 0 %-os cytotoxikus koncentrációban (CT₀) képes jelentős növényekben gátolni a vírusok szaporodását. A víruszaporodás-gátlás mértékét a vírus titerének (TCID₅₀) a kontrollhoz viszonyított csökkenéssel fejezzük ki. Ha a csökkenés több nagyságrendbeli akkor a TCID₅₀ értékek hányadosa néhány logaritmus egységek adódik.

A víruszaporodás-gátlási vizsgálatoknál a következő vírustörzseket használtuk: Herpes simplex-vírus 1-es típus, adeno-vírus 5-ös típus, rubéola-vírus (Judas törzs) és influenzavírus AO (PR8). A herpesvírus mennyiségi mérésre a HeLa, az adenovírus esetében a Hep-2, a rubéolavírus-munkáknál az RK-13 sejtte nyészeteket használtuk. Az influenzavírus fertőzőképességének mérésére a korioallantoiszhártyadarabkákat tartalmazó forgódobos módszert alkalmaztuk [Horváth S.: A new and sensitive method of the rolling drum type for influenza virus titration. Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. 1, 481 (1954)].

A vírusok mennyiségi mérésénél a 10-szeres hígítás sorban készített vírushigításokból 4-4 paralell sejttenyészetet fertőztünk. A sejttenyészetek tápfolyadék a vizsgált anyagok CT₀ koncentrációját tartalmaztak. A megfelelő inkubációs idő után a vírusok sejtekre k fejtett pusztító (az influenzavírus esetében a hemaglutináció) hatása alapján Reed-Muench szerint [L. Reed, H. Muench: Amer. J. Hyg. 27, 493 (1938) számoltuk a vírusok fertőző titerét (TCID₅₀). A kontroll és a vizsgálati anyagot tartalmazó csopó TCID₅₀ titerei logaritmusának különbségével fejeztük ki a víruszaporodás-gátlás mértékét.

A II. táblázatból látható, hogy a megadott vegyületek igen jelentősen gátolják CT₀ koncentrációban a rubeolavírus szaporodását, mivel a kontroll és a vizsgált vegyületet tartalmazó sejttenyészetek log TCID₅₀ értékei közli különbség a 40. példa kivételével 5-7 logaritmusnak adódott. Az irodalomban ismert egyéb, vírusokkal szembeni hatóanyagoknál ez az érték csupán 3-4 logaritmusegység (kizárálag rubeolavírusral szembeni hatóanyag nem ismeretes).

II. táblázat

Rubeolavírus szaporodásának gátlása CT₀ koncentrációban

Példa szám	Log TCID ₅₀
32	≥ 6,8
40	3,0
42	≥ 6,8
46	≥ 5,3
47	≥ 5,3
48	≥ 6,0

A találmany szerinti eljárást – az oltalmi kör korlátozása nélkül – az alábbi példákkal részletesen ismertetjük:

1. példa

1-(4-Klór-benzoil)-3-metiltio-5-amino-1H-1,2,4-triazol

7,8 g 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazol 200 ml dioxánnal készített oldatához 4,7 g piridint adunk, majd az elegyhez – 5 °C-on 10,8 g 4 - klór - benzoilkloridot csepegtetünk. Ezt követően a reakció-eleget előbb 1 órán át – 5 °C-on, majd további 1 órán át szobahőfokon keverjük, vízhűtés mellett 100 ml vizet adunk hozzá és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos fázist vízzel mosva, száritva, majd szárazra párolva 13,46 g (83,5 %) 1 - (4 - klór - benzoil) - 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazolt kapunk, melynek olvadáspontja 175 – 177 °C (alkoholos forralás után).

A fenti példában ismertetett eljárással előállított további 1 általános képletű vegyületeket a III. számú táblázat tartalmazza.

III. táblázat

5	A példa sor-száma	1-(X-benzoil)-3-(Y-tio)-5-amino-1H-1,2,4-triazol		Olvadás-pont °C		
		X	Y			
10	2.	2-klór	metil	164 – 166		
	3.	H	metil	150 – 152		
	4.	2-acetoxi	metil	138 – 140		
	5.	2-karbo-metoxi	metil	207 – 210		
15	6.	3,4-di-metoxi	metil	175 – 176		
	7.	3,4,5-tri-metoxi	metil	154 – 156		
	8.	H	benzil	135 – 137		
	9.	3-klór	metil	157 – 158		
20	10.	2-fluor	metil	157 – 159		
	11.	2-jód	metil	160 – 161		
	12.	4-jód	metil	187 – 189		
	13.	3-trifluor-metil	metil	157 – 158		
25	14.	2,6-diklór	metil	201 – 203		
	15.	2,4-diklór	metil	181 – 182		
	16.	2,5-diklór	metil	175 – 177		
	17.	2-metoxi	metil	145 – 148		
30	18.	2-nitro	metil	226 – 229		
	19.	4-nitro	metil	220 – 221		
	20.	2-klór	butil	111 – 112		
	21.	2-klór	4-nitro-benzil	168 – 170		
35	22.	2-azido	metil	156 – 158		
	23.	4-azido	metil	183 – 185		
	24.	2-klór	benzil	147 – 149		
	25.	2-metiltio	metil	175 – 178		
40				26. példa		
				3-Metiltio-5-(2-klór-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol		
45	A. módszer.					
	2,7 g, a 2. példa szerint előállított 1 - (2 - klór - benzoil) - 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazolt oldószer nélkül 220 – 230 °C hőmérsékletű olajfürdőn 30 percen keresztül melegítünk. Lehűlés után a dermedéket dioxánból kristályosítva 1,9 g (70 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - klór - benzoil - amino) - 1,2,4 - triazolhoz jutunk, melynek olvadáspontja 214 – 216 °C.					
	B. módszer.					
	1 g, a 2. példa szerint előállított 1 - (2 - klór - benzoil) - 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazol 10 ml klórbenzollal készült oldatát 1 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióeleget szárazra pároljuk, majd a maradékot dioxánból átkristályosítjuk. Hozam: 0,67 g (67 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - klór - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol, op.: 214 – 216 °C.					
50	A 26. példa A. módszere szerinti eljárással előállított további 1 általános képletű vegyületeket a IV. táblázat tartalmazza.					
55						
60						
65						

IV. táblázat

A példa sor- száma	3-(Y-tio)-5-(X-benzoil- amino)-1H-1,2,4-triazol	Olvadás pont °C
Y	X	
27.	metil	4-klór
28.	metil	H
29.	metil	3,4-di- metoxi
30.	metil	3-klór
31.	metil	2-fluor
32.	metil	2-bróm
33.	metil	3-tri- fluormetil
34.	metil	4-jód
35.	metil	2-jód
36.	metil	2,4-diklór
37.	metil	2,5-diklór
38.	metil	2,6-diklór
39.	metil	2-metoxi
40.	metil	2-nitro
41.	metil	4-nitro
42.	metil	2-metil
43.	butil	2-klór
44.	4-nitro- benzil	2-klór
45.	benzil	2-klór
46.	metil	2-klór
47.	metil	2-metiltio
48.	etil	2-metil

49. példa

3-Metiltio-5-(2-hidroxi-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol

0,5 g, a 4. példa szerint előállított, 1 - (2 - acetoxi - benzoil) - 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazolt oldószer nélkül 220 - 230 °C hőmérsékletű olajfürdőn 30 percen keresztül melegítünk. Lehűlés után a dermedéket alkohollal fölforralva 0,15 g (35 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - hidroxi - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazolhoz jutunk, melynek olvadáspontja 306 - 309 °C.

50. példa

3-Metiltio-5-(2-karboxi-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol

a) lépés: 3 - Metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazol:

2,6 g 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazol és 3,1 g ftálsavanhidrid keverékét 180 - 200 °C hőmérsékletű olajfürdőn 1 órán át ömlesztjük. A kapott terméket 5 ml dimetilformamidból átkristályosítva 4,3 g (80,1 %) 3 - metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazolhoz jutunk, melynek olvadáspontja 264 - 266 °C.

b) lépés: 3 - Metiltio - 5 - (2 - karboxi - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol:

0,6 g 3 - metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazolhoz 30 ml 1 %-os nátriumhidroxid-oldatot adunk, és a reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahő mérésékleten keverjük. A kapott oldatot hűtés közben pH = 3 - 5-re savanyítjuk, a kivált terméket leszűrjük és vízzel mossuk. Ily módon 0,52 g (74,8 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - karboxi - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazolt kapunk, op.: 195 - 197 °C.

10

51. példa

3-Metiltio-5-(2-metoxikarbonil-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol

15

30 ml nátriummetilát-oldathoz (0,23 g fémnátriumból készítve) 1,3 g 3 - metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazolt adunk be keverés közben 30 perc alatt majd a reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. 1 N sósavval történő semlegesítés után a metanolból vákuumban eltávolítjuk, a nátriumkloridok kiszűrjük miután a maradékot 5 ml dioxánnal eldolgoztuk. A dioxános oldatból 0,8 g (53 %) 3 - metiltio - 5 - [(2 - metoxikarbonil - benzoil) - amino] - 1H - 1,2,4 - triazolt nyerünk, op.: 160 °C.

25

52. példa

3-Metiltio-5-[(2-karbamoil-benzoil)-amino]-1H-1,2,4-triazol

35

1,3 g 3 - metiltio - 5 - ftálimido - 1H - 1,2,4 - triazolt 10 perc alatt keverés közben 30 ml 10 %-os alkoholos ammónia-oldathoz adagolunk. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, a csapadékot szűrjük, alkohollal mossuk és száritjuk. Hozam: 0,75 g (54 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - carbamoil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol, op.: 165 - 169 °C.

40

53. példa

3-Metiltio-5-(2-metilkarbamoil-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol

45

1,3 g 3 - metiltio - 5 - ftálimido - 1H-1,2,4 - triazol, 26 ml alkohol és 5 ml 33 %-os alkoholos metilamin elegendélyét szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. A csapadékot szűrjük, alkohollal mossuk és száritjuk. Hozam: 0,85 g (58 %) 3 - metiltio - 5 - (2 - metil - carbamoil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazol, op.: 171 - 173 °C.

55

54. példa

3-Metiltio-5-(2-metil-benzoil-amino)-1H-1,2,4-triazol-hidroklorid

60

1 g 3 - metiltio - 5 - (2 - metil - benzoil - amino) - 1H - 1,2,4 - triazolt (a 42. példa terméke) feloldunk 500 ml vizmentes éterben és hűtés közben 10 ml 10 %-os etanolos sósavat adunk hozzá. A kivált csapadékot szűrjük, éterrel mossuk és száritjuk. 0,4 g sósavas sót kapunk, mely 206 - 207 °C-on olvad.

65

triazol

17,5 g (0,14 mól) 3 - metiltio - 5 - amino - 1H - 1,2,4 - triazol, 14 g (0,18 mól) piridin és 150 ml dioxán elegyéhez 0 és 5°C közötti hőmérsékleten keverés közben 31,2 g (0,2 mól) 2 - metil - benzoilkloridnak 50 ml dioxánban készült oldatát csepegtetjük be 30 perc alatt. A reakcióegyet fél órán át e hőmérsékleten, majd 4 órán át szabahőmérsékleten keverjük, majd 600 ml vízbe öntjük. A kivált csapadékot szűrjük, vízzel mossuk és száritjuk. Hozam: 32,8 g (98 %), op.: 154 - 6 °C (alkoholból).

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű új, acilezett 1,2,4 - triazol - származékok és gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására, mely képletben R_1 és R_2 egyike hidrogénatom, másika —COR₃ általános képletű csoport, ahol R_3 jelentése adott esetben 1-2 halogénatommal, 1-3 rövidszénláncú alkoxicsoporttal, egy rövidszénláncú alkil- vagy alkanoiloxicsoporttal, egy hidroxil-, nitro-, azido- vagy trifluormetilcsoporttal vagy egy orto-helyzetű —COR₃ általános képletű csoporttal — melyben R_3 jelentése hidroxil-, amino-, rövidszénláncú alkiloxi- vagy alkilamino-csoport — helyettesített fenil-csoport, mivellett, ha R_1 —COR₃ általános képletű csoport, akkor az 1-helyzetű,

Q jelentése —SR₄ csoport, ahol

R₄ jelentése 1 - 6 szénatomszámú alkilcsoport vagy adott esetben a fenilgyűrűn nitro-csoporttal helyettesített rövidszénláncú fenilalkil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy amennyiben R₂ jelentése hidrogénatom és Q jelentése metiltio-csoport, R₁ jelentése csak 1 - (4 - metoxi - benzoil) - csoporttól eltérő lehet, továbbá amennyiben R₂ jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti, R₁ jelentése csak hidroxil- vagy olyan —COR₃ általános képletű csoporttal helyettesített benzoilkcsoporttól eltérő lehet, melyben R₃ jelentése hidroxil-, amino- vagy rövidszénláncú alkilamino-csoport, továbbá, ha R₁ hidrogénatom, R₂ csak alkanoiloxi - benzoil - csoporttól eltérő lehet, azzal jellemzve, hogy

a) azon I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol R₁ jelentése —COR₃ általános képletű csoport, melyben R₃ jelentése a fenti, R₂ jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti, valamely II általános képletű vegyületet — ahol Q jelentése a fenti — közömbös oldószerrel készített oldatában egy szerves savmegkötőszerekben kialakuló hidroxilcsoport, ahol R₃ jelentése a fenti és X jelentése halogénatom — reagáltatunk, majd kívánt esetben

azon I általános képletű vegyületek előállítása céljából, ahol R₁ jelentése hidrogénatom és R₂ jelentése —COR₃ általános képletű csoport, melyben R₃ hidroxifenil csoportot jelent vagy jelentése a fenti — kivéve az alkanoiloxi - fenil - csoportot —, és Q jelentése a fenti, valamely előző módon előállított I általános képletű vegyületet — ahol R₁ jelentése —COR₃ általános képletű csoport, melyben R₃ jelentése a tárgyi

kör szerinti, R₂ jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti — ömlesztéssel vagy közömbös oldószerben való melegítéssel termikusan átrendezünk, miközben az R₃ alkanoiloxi - fenil - csoport hidroxi - fenil - csoporttá alakul vagy

5 b) azon I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol R₁ jelentése hidrogénatom, Q jelentése a tárgyi körben megadott és R₂ jelentése egy ortohelyzetű —CO₂R₃ általános képletű csoporttal helyettesített benzoil-csoport, melyben R₃ jelentése a tárgyi körben megadott, valamely IV általános képletű vegyület — ahol Q jelentése a fenti — imidgyűrűjét 0 és 40 °C közötti hőmérsékleten egy R₃ csoportot tartalmazó bázikus reagens jelenlétében felnyitjuk és kívánt esetben egy a) vagy b) eljárással kapott termékből savaddíciós sót képzünk.

(Elsőbbsége: 1982. 09. 01.)

2. Eljárás az I általános képletű új, acilezett 1,2,4 - triazol - származékok és gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására, mely képletben

20 R_1 és R_2 egyike hidrogénatom, másika —COR₃ általános képletű csoport, ahol R₃ jelentése egy rövidszénláncú alkiliocsoporttal helyettesített fenil-csoport, mivellett ha R₁ —COR₃ általános képletű csoport, akkor az 1-helyzetű

25 Q jelentése —SR₄ csoport, ahol

R₄ jelentése 1 - 6 szénatomszámú alkilcsoport vagy adott esetben a fenilgyűrűn nitro-csoporttal helyettesített rövidszénláncú fenilalkil-csoport,

30 azzal jellemzve, hogy

azon I általános képletű vegyületek előállítása esetén, ahol R₁ jelentése —COR₃ általános képletű csoport, melyben R₃ jelentése a fenti, R₂ jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti, valamely

35 II általános képletű vegyületet — ahol Q jelentése a fenti — közömbös oldószerrel készített oldatában egy szerves savmegkötőszerekben kialakuló hidroxilcsoport, ahol R₃ jelentése a fenti, és Q jelentése a fenti, valamely előző módon előállított I általános képletű vegyületet — ahol R₁ jelentése —COR₃ általános képletű csoport, melyben R₃ jelentése a fenti, R₂ jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti —

40 azzal jellemzve, hogy

azon I általános képletű vegyületek előállítása céljából, ahol R₁ jelentése hidrogénatom, R₂ jelentése —COR₃ általános képletű csoport, melyben R₃ jelentése a fenti, és Q jelentése a fenti, valamely előző módon előállított I általános képletű vegyületet — ahol R₁ jelentése —COR₃ általános képletű csoport, melyben R₃ jelentése a fenti, R₂ jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti —

45 azzal jellemzve, hogy

azon I általános képletű vegyületek előállítása céljából, ahol R₁ jelentése hidrogénatom, R₂ jelentése —COR₃ általános képletű csoport, melyben R₃ jelentése a fenti, R₂ jelentése hidrogénatom és Q jelentése a fenti — ömlesztéssel vagy közömbös oldószerben való melegítéssel termikusan átrendezünk és kívánt esetben gyógyászatilag felhasználható savval savaddíciós sót képzünk.

(Elsőbbsége: 1985. 01. 21.)

3. Eljárás antivirális hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemzve, hogy a 2. igénypont szerint előállított egy vagy több I általános képletű vegyületet — ahol R₁, R₂ és Q jelentése a 2. igény-pontban megadott — vagy valamely gyógyászatilag

60 elsogadható savval készült sóját a gyógyszerkészítés-nél szokásos oldó-, vivő-, higitó és /vagy egyéb segédanyagok felhasználásával gyógyszerre alakítunk.

(Elsőbbsége: 1985. 01. 21.)

4. Eljárás antivirális hatású gyógyszerkészítmények

előállítására, *azzal jellemzve*, hogy az 1. igénpont szerint előállított egy vagy több általános képletű vegyületet – ahol R_1 , R_2 és Q jelentése az 1. igénpontban megadott – vagy valamely gyógyászatilag

elfogadhatóval készült sóját a gyógyszerkészítésnél szokásos oldó-, vivő-, hígító és/vagy egyéb segédeanyagok felhasználásával gyógyszerré alakítunk.
(Elsőbbsége: 1982. 09. 01.)

1 db rajz

